

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 233/64, 409/12, 401/12, 405/12, 411/12, 413/12, A61K 31/415, G01N 33/567	A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/29315 (43) Date de publication internationale: 26 septembre 1996 (26.09.96)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00432

(22) Date de dépôt international: 21 mars 1996 (21.03.96)

(30) Données relatives à la priorité:  
95/03267 21 mars 1995 (21.03.95) FR(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US): INSTITUT  
NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE  
MÉDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris  
Cédex 13 (FR). SOCIÉTÉ CIVILE BIOPROJET [FR/FR];  
30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SCHWARTZ, Jean-  
Charles [FR/FR]; 9, villa Seurat, F-75014 Paris (FR).  
ARRANG, Jean-Michel [FR/FR]; 11, résidence du Château-  
de-Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). GARBARG,  
Monique [FR/FR]; 26, boulevard Gouvion-Saint-Cyr, F-  
75017 Paris (FR). QUEMENER, Agnès [FR/FR]; 11, rue  
de Reims, F-75013 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie  
[FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris  
(FR). LIGNEAU, Xavier [FR/FR]; 10, rue des Tanneries,  
F-75013 Paris (FR). SCHUNACK, Walter, G. [DE/DE];  
Spanische Alle 95, D-14129 Berlin (DE). STARK, Holger[DE/DE]; Lothar-Bucher-Strasse 19, D-12157 Berlin (DE).  
PURAND, Katja [DE/DE]; Frobenstrasse 22, D-12249  
Berlin (DE). HÜLS, Annette [DE/DE]; Markelstrasse 57,  
D-12163 Berlin (DE). REIDEMEISTER, Sybille [DE/DE];  
Berner Strasse, D-12205 Berlin (DE). ATHMANI, Salah  
[DZ/GB]; 6 Johnstone Drive, 1/2, Rutherglen, Glasgow  
GY3 2PS (GB). GANELLIN, Charon, Robin [GB/GB];  
Kinwood, Briary Wood End, Welwyn, Hertfordshire AL6  
0TD (GB). PELLOUX-LEON, Nadia [FR/FR]; 18, avenue  
de la Plaine-Fleurie, F-38240 Meylan (FR). TERTIUX,  
Wasył [GB/GB]; 81 The Commons, Welwyn Garden City,  
Hertfordshire AL7 4RZ (GB). KRAUSE, Michael, C., O.  
[DE/DE]; Prinzregentenstrasse 1a, D-10717 Berlin (DE).  
BASSEM, Sadek [-/DE]; Sedanstrasse 27, D-12167 Berlin  
(DE).(74) Mandataire: BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place  
d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).(81) États désignés: CA, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE,  
CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification  
des revendications, sera republiée si de telles  
modifications sont reçues.(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 24 octobre 1996 (24.10.96)(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AS HISTAMINE RECEPTOR H<sub>3</sub> (ANT)AGONISTS(54) Titre: DERIVÉS D'IMIDAZOLE (ANT)AGONISTES DU RÉCEPTEUR H<sub>3</sub> DE L'HISTAMINE

(57) Abstract

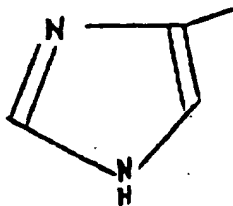
Novel imidazole derivatives as histamine receptor H<sub>3</sub> antagonists and/or agonists, preparation thereof and therapeutical uses thereof. Chemical compounds for use as histamine receptor H<sub>3</sub> agonists, partial agonists or antagonists, having general formula (Ia) or (Ib), the use thereof for making drugs, and methods for revealing the agonist, partial agonist or antagonist activity of such compounds in vivo, are disclosed.

(57) Abrégé

Nouveaux dérivés de l'imidazole antagonistes et/ou agonistes du récepteur H<sub>3</sub> de l'histamine, leur préparation et leurs applications thérapeutiques. Composés chimiques agonistes, agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib), leur utilisation pour la fabrication de médicaments et procédés de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste de tels composés.

(CHAIN A)-X-(CHAIN B)-Y

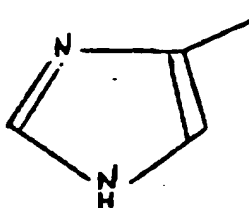
(Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y



(Ia)

(Chaîne A)-X-Y

(CHAIN A)-X-Y

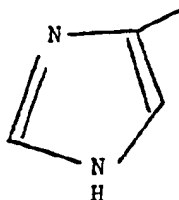


(Ib)

## REVENDICATIONS

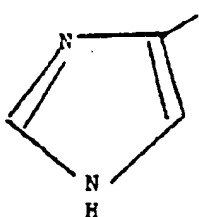
1. Composés chimiques agonistes, agonistes partiels  
ou antagonistes des récepteurs  $H_2$  de l'histamine répon-  
dant à la formule générale :

(Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y



Ia

ou



(Chaîne A)-X-Y

Ib

dans laquelle :

- la chaîne A représente un groupement alkyle droit, ramifié ou insaturé  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 et de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- le groupement X représente  $-CONH-$  ;  $-CON(alkyle)-$  ;  $-CON(alcène)-$  ;  $-OCO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  $-CH_2-$  ;  $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-S-$  ;  $-CO-$  ;  $-CS-$  ; amine ; alcène ;
- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ;  $-(CH_2)_n(hétéroatome)-$  où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène ; n étant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence entre 0 et 4 ;

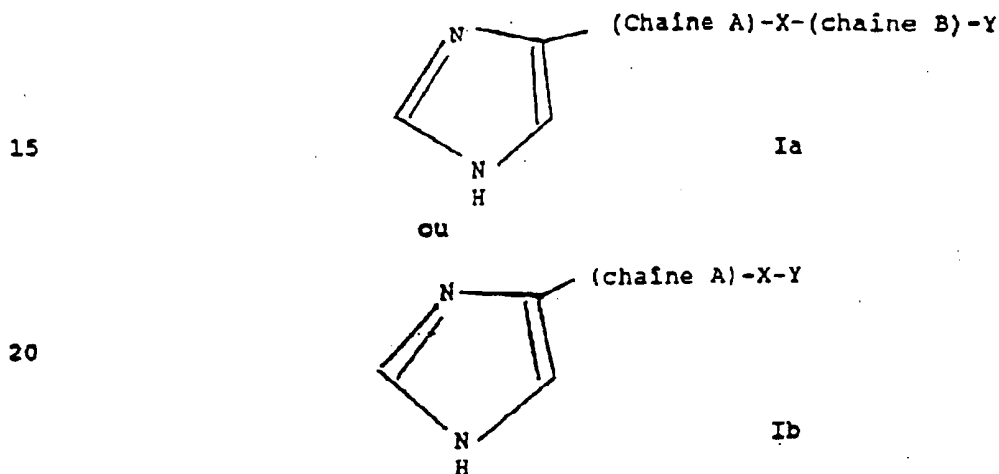
FEUILLE DE REMPLACEMENT (RÈGLE 26)

- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{S(alkyl)}$ ,  $\text{S(aryl)}$ ,  $\text{SCH}_2(\text{phényl})$ , un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkylsilyle,  $-\text{O(alkyl)}$ ,  $\text{O(aryl)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , une cétone, un aldehyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ ,  $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{O(alkyl)}$  et autres dérivés cétoniques,  $-\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{NO(alkyl)}$ , et autres dérivés aldéhydes,  $-\text{C(alkyl)}=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ , un groupement O-phényl,  $-\text{OCH}_2(\text{phényl})$ ,  $-\text{C(cycloalkyl)}=\text{NOH}$ ,  $-\text{C(cycloalkyl)}=\text{N}-\text{O(alkyl)}$ , un hétérocycle éventuellement substitué ;
- un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction cétone ; un alkyle inférieur droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié, mono ou polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une

cetone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ;  
un groupement phenoxyphényle ; un groupement benzyloxyphényle ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,  
5 leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères correspondants.

10 2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib)



dans laquelle :

- 25 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit ou ramifié ou insaturé  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 8 et de préférence entre 0 et 4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de
- 30 carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- le groupement X représente  $-CONH-$  ;  $-CON(alkyl)-$  ;  $-CON(alcène)-$  ;  $-OCO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  $-CH_2-$  ;  $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-S-$  ;  $-CO-$  ;  $-CS-$  ;
- 35 - la chaîne B représente un alkyle inférieur droit ou

ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; -  $(CH_2)_n$  (l'hétéroatome) - où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène et n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence entre 0 et 4 ;

- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un halogène (F, Cl),  $OCF_3$ , CHO,  $CF_3$ ,  $SO_2N(alkyl)_2$ ,  $NO_2$ , S(alkyl), un alcène droit ou ramifié, O(alkyl),  $-CH_2-CN$ , une cétone, un aldéhyde, un alcool, un alkyle inférieur,  $-CH=NCH$ , un groupement  $-O(phényl)$  ou  $-OCH_2(phényl)$ ,  $-C(cycloalkyl)=N-OH$ ,  $-C(cycloalkyl)=N-(alkyl)$ ,  $-C(alkyl)=NOH$ ,  $-C(alkyl)=NOCH_3$  et autres dérivés cétoniques,  $-CH=CHCHO$  ; un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ; un alkyle inférieur droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle mono ou polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcène droit ou ramifié ; un alcyne droit ou ramifié ; un groupement piperidinyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ; un groupement diphényle ; un groupement phénoxyphényle ;

un groupement benzyloxyphényle ; ainsi qu'1 urs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères correspondants.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CONH-.
- 10 4. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CON(alkyle).
5. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CON(alcène)-
6. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCO-.
- 15 7. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCSNH-.
8. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CH<sub>2</sub>-.
- 20 9. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente un oxygène.
10. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCH<sub>2</sub>CO-.
11. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente un soufre.
- 25 12. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CO-.
13. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CS-.
- 30 14. Composés selon la revendication 1 , caractérisés en ce que X représente une amine.
15. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que A représente - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - n variant de 1 à 4.
- 35 16. Composés selon la revendication 15, caractérisés



en ce que A représente  $-(CH_2)_3-$ .

17. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce que A représente  $-CH=CH-CH_2-$ .

5 18. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que le substituant cétone est choisi parmi une cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, ladite chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et porter éventuellement un groupe hydroxy, une cycloalkylcétone, une arylalkylcétone ou arylalkénylcétone où le  
10 groupe aryle est non-substitué ou mono- ou polysubstitué, ou une hétéroarylcétone où le motif hétéroaryle est de préférence monocyclique.

19. Composés selon la revendication 2, caractérisés  
15 en ce que la chaîne A est un groupement  $(CH_2)_3$  ; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B est un groupement  $(CH_2)_n$  où  $n = 0, 2$  ou  $3$  ; et Y est un groupement cyclopentyle,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(Phényle)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$  ou un groupement phényle : p-substitué par  $-COC_3H_7$ ,  $-OCH_3$ ,  
20  $-CO(cyclopropyl)$ ,  $-C(CH_3)=N-OH$ ,  $-C(cyclopropyl)=NOH$ ,  $-C(CH_3)=NOCH_3$  ou  $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$ , ou m-substitué par  $-COC_3H_7$  ou  $-CF_3$ .

20. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des  
25 récepteurs  $H_3$  de l'histamine et répondent à la formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8, de préférence entre 2 et 4 ou  $-CH_2CH(CH_3)-$  ;
- 30 - X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou  $-OCONH-$  ; amine ;
- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical aryle comme le groupement phényle substitué par un  
35 alkyle inférieur,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , un alcool, un

aldéhyde, une cétone,  $-C(alkyl)=N-OH$  ;  
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,  
leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cris-  
tallines polymorphiques et les formes tautomères de ces  
5 composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racé-  
miques desdits isomères et les diastéréoisomères corres-  
pondants.

21. Composés selon la revendication 20, caractérisés  
en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des  
10 récepteurs  $H_3$  de l'histamine et qu'ils répondent à la  
formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant  
varier entre 0 et 8, de préférence entre 2 et 4,  
- X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou  
15  $-OCONH-$  ;

- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit  
éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical  
aryle comme le phényle substitué par un alkyle  
inférieur,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , un alcool ou un aldéhyde ;  
20 une cétone ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,  
leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures  
cristallines polymorphiques et les formes tautomères de  
ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges  
25 racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères  
correspondants.

22. Composés selon la revendication 21, caractérisés  
en ce que la chaîne A est un groupement  $(CH_2)_n$  où n = 2,  
3 ou 4 ; X est un groupement O, S ou  $OCONH$  ; et Y est un  
30 groupement  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(phenyl)_2$  ou un groupement phé-  
nyle m-substitué par un groupement  $-COCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou  
 $-CH(CH_3)_2$ .

23. Composés selon la revendication 20, caractérisés  
en ce que la chaîne A est  $-(CH_2)_3-$ , X représente un  
35 groupe amine et Y représente un groupe phényle méta-

substitué.

24. Composés selon la revendication 23, caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle méta-substitué par un groupe choisi parmi  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COCH}_3$  et  $\text{C}_2\text{H}_5$ .

- 5 25. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $\text{H}_3$  de l'histamine et qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :
- \* N-t-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
  - 10 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(diphénylméthyl)carbamate
  - \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2 diphényléthyl)-carbamate
  - \* 2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyl-N-(2,2 diphényléthyl)-carbamate
  - 15 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther
  - \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther
  - \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther
  - \* 4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[3-(3-Nitrophénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - 20 \* 4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioéthyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[3-(3-Tert.-butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[3-(3-Ethanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - 25 \* 4-[3-(3-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[3-(3-Propanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - \* 4-[3-(3-(1-Hydroxypropyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole
  - 30 \* 4-[3-(3-Propylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
26. Composés chimiques selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $\text{H}_3$  de l'histamine et qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :
- 35 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate

- N-(2,2-Diméthylpropyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
carbamate  
4-[3-(3-Trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole  
oxalate  
5 4-[3-(3-Ethanoylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(3-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[2-(3-Ethanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(3-(1-Hydroximinoéthyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole  
oxalate  
10 4-[2-(3-Trifluorométhylphénylthio)propyl]-1H-imidazole  
oxalate
27. Composés selon l'une des revendications 1 à 24,  
caractérisés en ce qu'ils sont agonistes ou agonistes  
partiels des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine et qu'ils sont  
15 choisis parmi le groupe formé par  
N-t-butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2-diphényléthyl)carbamate  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther  
20 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther  
4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole  
4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioéthyl]-1H-imidazole  
4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole  
4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole  
25 4-[3-(3-tert.butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole  
4-[3-(3-Ethanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole  
4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole  
4-4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate  
30 N-(2,2-Diméthylpropyl)3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carba-  
mate  
4-[3-(3-Trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole  
oxalate  
4-[3-(3-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate  
35 4-[2-(3-Ethanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole oxalate

28. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament agissant comme agoniste ou agoniste partiel des récepteurs  $H_2$  de l'histamine.

5        29. Utilisation d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber la synthèse et/ou la libération de l'histamine et certains autres médiateurs tels que neuropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

10       30. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action agoniste ou agoniste partielle sur les récepteurs de l'histamine.

20       31. Utilisation d'un composé agoniste ou agoniste partiel des récepteurs  $H_2$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament destiné à exercer une activité sédatrice, tranquillisante, anti stress, analgésique, anti-migraineuse, et à traiter les troubles psychosomatiques, les affections respiratoires, allergiques, rhumatismales, ou inflammatoires de l'oeil, de l'appareil urogénital, du tractus digestif, de la peau, de l'appareil respiratoire, des bronches.

25       32. Utilisation d'un composé agoniste ou agoniste partiel des récepteurs  $H_2$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 27 et 31 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'asthme, des bronchites, des rhinites, des trachéites, des dysfonctionnements et infarctus du myocarde, des ulcères gastriques ou duodénaux, des colites ulcéraires, de la maladie de Crohn, du syndrome du colon irritable, des cystites, des métrites, des incontinences urinaire et fécale, des urticaires, des démangeaisons, des arthrites,

30

35

des conjonctivites, du syndrome prémenstruel.

33. Médicament selon l'une des revendications 1 à 27, 28, 29, 31 et 32, caractérisé en ce qu'il est administrable par voie générale ou locale notamment sous forme de pommades, de collyres ou de dispositifs pour absorption transcutanée ou transdermique.

34. Médicament selon la revendication 33, caractérisé en ce que, notamment lors d'une prise orale, les doses unitaires sont comprises entre 0,03 et 3 mg/kg chez l'homme.

35. Composés chimiques selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont des antagonistes des récepteurs  $H_2$  de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- la chaîne A représente un groupement alkyle droit  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.
- le groupement X représente  $-CONH-$  ;  $-CON$  (alkyle)- ;  $-CON$  (alcène)- ;  $-CO-$  ;  $-OCSNH-$  ;  $-CH_2-$  ;  $-O-$  ;  $-OCH_2CO-$  ;  $-CO-$  ;  $-S-$  ; amine ; alcène ;
- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié , comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ;  $-(CH_2)_n$  (hétéroatome)-, où l'hétéroatome est de préférence un atome d'oxygène ou de soufre (où n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4)
- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituant, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, un alkyl linéaire ou ramifié,  $CF_3$ ,  $SO_2N(alkyl)_2$ ,  $S(alkyl)$ ,  $S(aryl)$ ,  $SCH_2$  (phényle),  $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $SCH_3$ , un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkyl silyle,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ , une cétone, un alcool, une sulfone, un acétal,  $CH_2CN$ , un aldéhyde.

BAD ORIGINAL

-(alkyl)C=NOH, -CH=N-O(alkyl), -(alkyl)C=NO(alkyl), -C(alkyl)=N-NHCONH<sub>2</sub>, -CH=CH-CHO, -O(alkyl), -O(aryl), -CH=NOH ; -OCH<sub>2</sub>(phényl), un hétérocycle éventuellement substitué ;

- 5 un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique, de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction
- 10 cétone ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une
- 15 benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcyne droit ou ramifié ; un alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement
- 20 fluorényle, un groupement naphtyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ; un groupement phénoxyphényle ; un groupement benzyloxyphényle ;
- 25 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères
- 30 correspondants.

36. Composés chimiques selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils sont des antagonistes des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine et qu'ils répondent à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- 35 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit

- $(CH_2)_n$ - où n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 6 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- 5 - le groupement X représente -CONH- ;  
 -OCON(alkyle)- ; -OCON(alcène)- ; -OCO- ; -OCSNH- ;  
 -CH<sub>2</sub>- ; -O- ; -OCH<sub>2</sub>CO- ; -CO- ; -S- ;
- 10 - la chaîne B représente un alkyle inférieur comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ;  $-(CH_2)_n$ (hétéroatome)- où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène et n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4 ;
- 15 - le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un halogène (F, Cl), un alkyle, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>N(alkyl)<sub>2</sub>, S(alkyl), alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CN, une cétone, un aldéhyde, un alcool,  $-(alkyl)C=NOH$ ,  $-(alkyl)C=NOCH_3$ , -O(alkyl), -CH=CH-CHO, -CH=NOH, -C(alkyl)=NOH, -C(alkyl)=NOCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>(phényle) ;
- 20 un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de
- 25 carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool
- 30 substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcène droit ou ramifié ; un alcyne droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique notamment un groupement fluorényle, un groupement
- 35 naphthyle ou polyhydronaphthyle , ou un groupement



indanyle ; un groupement phénol ; un groupement  
diphényle ; un groupement phénoxyphényle ; un  
groupement benzyloxyphényle ; ainsi que leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs  
5 sels hydratés, les structures cristallines  
polymorphiques et les formes tautomères de ces  
composés; et leurs isomères optiques, les mélanges  
racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères  
correspondants.

10 37. Composés chimiques selon la revendication 36,  
caractérisés en ce que la chaîne A est un groupement  
 $-(CH_2)_3-$  ; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B  
est un groupement  $-(CH_2)_2-$  ou  $-(CH_2)_3-$  ; et Y est un  
groupement cyclopentyle ou un groupement phényle p-  
15 substitué par  $-CO(cyclopropyl)$ ,  $-COC_3H_7$ ,  $-OCH_3$ ,  
 $-CHOH(cyclopropyl)$ ,  $-C(CH_3)=N-OH$ ,  $-C(cyclopropyl)=N-OH$ ,  
 $-C(CH_3)=N-OCH_3$  ou  $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$ .

38. Composés selon la revendication 35, caractérisés  
en ce qu'ils répondent à la formule Ib dans laquelle A et  
20 X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle  
au moins mono-substitué par une cétone.

39. Composés selon la revendication 38, caractérisés  
en ce que le substituant cétone est choisi parmi une  
cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, ladite  
25 chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et  
portant éventuellement un groupe hydroxy, une  
cycloalkylcétone, une arylalkylcétone ou  
arylalcoylcétone où le groupe aryle est mono-substitué ou  
mono- ou poly-substitué, ou une hétéroarylcétone où le  
30 motif hétéroaryle est de préférence monocyclique.

40. Composés selon la revendication 35, caractérisés  
en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A  
et X sont tels que définis et Y représente un groupe  
phényle au moins mono-substitué par un groupement oxime.

35 41. Composés selon l'une des revendications 38 à 40,

caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle disubstitué, l'un des substituants étant choisi parmi les atomes d'halogène et un groupe alkyl inférieur.

5 42. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un acétal.

10 43. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par une sulfone.

15 44. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ib dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un groupe oxadiazole éventuellement substitué.

20 45. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un substituant aliphatique insaturé.

25 46. Composés selon la revendication 45, caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle substitué par groupe alcyne linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkyl silyle.

30 47. Composés selon la revendication 35 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle accolé à un carbocycle portant une fonction cétone.

35 48. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle accolé à un hétérocycle portant une fonction cétone.

49. Composés selon l'une quelconque des revendications 38 à 48, caractérisés en ce que A représente  $-(CH_2)_3-$ .

5 50. Composés selon l'une quelconque des revendications 38 à 49, caractérisés en ce que X représente l'oxygène.

51. Composés chimiques selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :

- 10 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-propyl carbamate
- \* N-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate
- \* N-Hexyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* N-Heptyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- 15 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-octyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-heptyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-octyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(3-méthylbutyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-méthylbutyl) carbamate
- 20 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-pentyl) carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N,N-dipropyl carbamate
- \* N,N-Diallyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* N-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxycarbonyl)pipéridine
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-trans-(2-phénylcyclopropyl)-carbamate
- 25 \* N-(4-Fluorophénylméthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-phénylpropyl) carbamate
- \* N-(3-(Trifluorométhyl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- 30 \* N-Fluorén-9-yl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* N-(4-(Trifluorométhoxy)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-thényl) carbamate
- 35 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-phényl thioncarbamate

- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)-1-(4-méthylphényl)propanone
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-ène
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbutane
- \* Cyclohexylméthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther
- 5 \* (Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthyl-(1H-imidazol-4-yl)  
méthyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthylphényl)propyl  
éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-naphthylméthyl éther
- 10 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-biphényl)méthyl éther
- \* (3-(4-Trifluorométhyl)phényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-  
yl)propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-quinolylméthyl éther
- \* 3-(2,4-Dichlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
15 éther
- \* 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)  
propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthoxyphényl)propyl  
éther
- 20 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-phényléthyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-heptyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(2-méthylpropyl)éther
- \* 2-(Cyclohexyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(pent-4-ynyl)éther
- 25 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-(méthylthio)phénylméthyl  
éther
- \* 3-(4-Fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)prop-2-  
ényl éther
- 30 \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(diphénylméthyl) éther
- \* ((4-Fluorophényl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)  
propyl éther
- \* Bis(4-fluorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
éther
- 35 \* 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-phényléthanone

- \* 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-(3-nitrophenyl)  
éthanone
- \* 4-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butan-2-one
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde
- 5 \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-  
méthylpropanone
- \* Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 10 cétone
- \* Cyclobutyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
cétone
- \* Cyclopentyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
cétone
- 15 \* Cyclohexyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
cétone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-4-  
fluorophénylcétone
- 20 \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol
- \* 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol
- \* 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-  
méthylpropanol
- \* Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 25 méthanol
- \* 4-[3-(1,2,3,4-Tétrahydronaphth-6-yloxy)propyl]-1H-  
imidazole
- \* 4-[3-(Indan-5-yloxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 4-[3-(3-N,N-Diméthylsulphonamidophénoxy)propyl]-1H-
- 30 imidazole
- \* 4-[3-(3-Hydroxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther
- \* 3-Cyclopentylpropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-isopropyl carbamate
- 35 \* 4-[3-(4-Cyanométhyl phénoxy)propyl]-1H-imidazole

- \* 4-[3-(4-Phénoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propan-2-one
- \* N-(4-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- 5 carbamate
- \* N-(3-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- \* 4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butan-2-one
- \* 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-méthoxyéthyl éther
- 10 \* N-(3,3-Diphénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- \* (1H-Imidazol-4-yl)nonane
- \* 3-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propenal
- \* 4-[3-(4-Ethoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- 15 \* 4-[2-(3-Propanoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime
- \* (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone O-
- méthyl oxime
- \* 4-[3-(4-Benzoyloxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole.
- 20 52. Composés chimiques selon l'une des revendications
- des revendications 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce
- qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-prop-2-enyl carbamate
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(3-phénylpent-3-yl)
- 25 carbamate
- N-(1,1-Diphényléthyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- N-(3,5-Diméthylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- 30 (1,1-Diméthyléthyl) 2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl éther
- (1,1-Diméthyléthyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl prop-2-enyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl pent-4-enyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl prop-2-ynyl éther
- 35 (4-Butylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

- (4-Eth-1-ynylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-pent-1-ynylphényl) éther  
 (4-(3,3-Diméthylbut-1-ynyl)phényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)  
 propyl éther
- 5 (4-Fluorophényl) 4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)  
 butanone  
 Cyclopropyl (4-(2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl)  
 cétone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone
- 10 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone  
 3,3-Diméthyl (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 butanone  
 4-Hydroxy (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 butanone
- 15 4-Hydroxy (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 butanone éthylène acétal  
 5-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy) indan-1-one  
 3,4-Dihydro 6-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy) 2H-  
 naphthalen-1-one
- 20 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
 éthanone  
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 éthanone  
 (2-Fluoro-4(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 25 propanone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 2-thienyl  
 cétone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)catbaldehyde  
 oxime
- 30 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) propanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) butanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone oxime  
 Cyclopropyl (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 35 cétone oxime

- (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
éthanone oxime  
(2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
éthanone oxime  
5 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldéhyde O-  
méthyloxime  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) éthanone  
semicarbazone  
6-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy) 2H-1,3-benzoxathiol-2-  
10 one  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-  
3-yl)phényl) éther  
(4-Fluorophényl) (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)  
phényl) sulfone  
15 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 3-phényl prop-  
2-enone  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) heptanone  
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 2-phényl  
éthanone  
20 4-[2-(4-Méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[2-(4-Propionylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(4-sec-Butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(4-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate  
4-[3-(4-Imidazol-1-yl-phénoxy)propyl]-1H-imidazole,  
25 trifluoroacétate  
4-[3-(4-(N,N-Diméthylsulphamoyl)phénoxy)propyl]-1H-  
imidazole oxalate  
4-[3-(4-Thiométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate  
Chlorhydrate de 4-[3-(4-(Thiobenzylphénoxy)propyl)-1H-  
30 imidazole  
4-[3-(3-Acétylphénylthio)propyl]-1H-imidazole, oxalate  
4-[3-(4-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole, oxalate  
4-[3-(4-Chlorophénylamino)propyl]-1H-imidazole, oxalate  
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(2-(triméthylsilyl)eth-1-  
35 ynyl)phényl) éther



- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-prop-1-ynylphényl) éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl 4-isopropylphényl éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl méthyl éther  
 Ethyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 5 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl propyl éther  
 Cyclopropyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 Cyclopropylméthyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 1-(1H-Imidazol-4-yl)-6-phényl hexane  
 N-(3,5-Di(trifluorométhyl)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)  
 10 propyl carbamate  
 N-(1-t-Butyl-2-phényl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl  
 carbamate  
 N-(1-Ethylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate  
 1-(1H-Imidazol-4-yl)-6-phényl 3-hexène  
 15 53. Composés chimiques selon l'une des revendications  
 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce qu'ils sont choisis  
 parmi le groupe formé par  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther  
 20 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone  
 Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 cétone  
 cyclobutyl-(4-(3-(1H-Imidazol-4-  
 yl)propyloxy)phényl)cétone  
 25 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone  
 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone O-  
 méthyl oxime  
 30 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-prop-2-enyl carbamate  
 N-(3,5-Diméthyl(phényl)3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl  
 carbamate  
 (4-Eth-1-ynylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther  
 35 (4-fluorophényl)4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butanone

- Cyclopropyl (4-(2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl) cétone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone  
 3,3-Diméthyl (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 5 butanone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
 éthanone  
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 éthanone  
 10 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 propanone  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldehyde  
 oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) propanone oxime  
 15 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone oxime  
 Cyclopropyl (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) cétone  
 oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)  
 20 éthanone oxime  
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)  
 éthanone oxime  
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldehyde O-  
 méthyl oxime  
 25 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) éthanone  
 semicarbazone  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-  
 3-yl)phényl) éther  
 4-[2-(4-Méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate  
 30 4-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]-1H-Imidazole oxalate  
 4-[3-(4-Thiométhylphénoxy)propyl]-1H-Imidazole oxalate  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl méthyl éther  
 Éthyl-3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther  
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl propyl éther  
 35 54. Utilisation d'un composé selon l'une des

BAD ORIGINAL

revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament agissant comme antagoniste des récepteurs  $H_2$  de l'histamine.

5 55. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament destiné à favoriser la synthèse et/ou la libération de l'histamine et de certains autres médiateurs tels que neuropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

10 56. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action antagoniste des récepteurs de l'histamine.

15 57. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs  $H_2$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament destiné notamment à exercer une activité psychotrope, activatrice de l'éveil, de l'attention, de la mémoire, de l'humeur, de la vigilance, de la capacité d'apprentissage ou à traiter les états dépressifs, asthéniques, les troubles cognitifs notamment psychotiques.

20 58. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs  $H_2$  de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 19, 35 à 53 et 57 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la maladie d'Alzheimer.

25 59. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs  $H_2$  de l'histamine selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, 35 à 53 et 57 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles de l'équilibration et des vertiges.

30 60. Médicament selon l'une des revendications 54, 55,

57 à 59, caractérisé en ce qu'il est administré à l'homme à une dose unitaire de 0,03 à 3 mg/kg.

5 61. Procédé de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 et 35 à 53, caractérisé par les étapes successives suivantes :

- a - administration du composé chimique à une souris,
- 10 b - mesure in vivo dans les neurones histaminergiques cérébraux des variations du taux de télé-méthylhistamine,
- c - détermination en fonction des résultats de l'étape b/ du caractère agoniste, agoniste partiel ou antagoniste dudit composé chimique.

15 62. Procédé de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste des récepteurs  $H_3$  de l'histamine d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 et 35 à 53, caractérisé par les étapes successives suivantes :

- 20 a - administration intra-veineuse d'un inducteur de l'extravasation plasmatique à un rat anesthésié et d'un colorant,
- b - mesure, après sacrifice du rat, de l'extravasation plasmatique induite dans les organes périphériques, reflétée par le taux tissulaire de colorant,
- 25 c - détermination en fonction des résultats de l'étape b/ du caractère agoniste, agoniste partiel ou antagoniste dudit composé chimique.

30 63. Procédé selon la revendication 62, caractérisé en ce que l'inducteur d'extravasation plasmatique est la capsaïcine et/ou le colorant est le Bleu Evans.

64. Procédé selon la revendication 63, caractérisé en ce que la capsaïcine est utilisée à une concentration d'environ 90 µg/kg.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00432

## A. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D233/64 C07D409/12 C07D401/12 C07D405/12 C07D411/12  
C07D413/12 A61K31/415 G01N33/567

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 14070 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 22 July 1993 cited in the application see the whole document ---	1-27,30, 33-60
X	WO 95 06037 A (VRIJE UNIVERSITEIT (AMSTERDAM)) 2 March 1995 see the whole document ---	1-60
X	WO 93 12107 A (SCHERING CORPORATION) 24 June 1993 see the whole document ---	1-60
X	WO 93 12108 A (SCHERING CORPORATION) 24 June 1993 see the whole document ---	1-60
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'Z' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 1996

Date of mailing of the international search report

05.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 1  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

ALLARD, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. J Application No

PCT/FR 96/00432

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 15, 14 October 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 91426e, W. SCHUNACK ET AL.: "Structure-activity relationship of histamine analogs. 4. Ethers and esters of 4-(2-hydroxyethyl)imidazole and esters of 4-imidazolepropionic acid" page 456; XP002006246 see abstract & ARCH. PHARM., vol. 307, no. 7, WEINHEIM, DE, pages 517-23, ---	1,2,6, 15,30, 33-36, 56,60
X	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 3, WASHINGTON DC, US, pages 341-3, XP002006240 J.L. KELLEY ET AL.: "Inhibition of histidine decarboxylase by imidazole derivatives" see the whole document ---	1,2,8, 11,15, 16,20, 21,30, 35,36, 56,60
X	EP 0 194 984 A (CONTINENTAL PHARMA, INC.) 17 September 1986  see the whole document ---	1,2,8, 15,30, 31, 33-35, 56,60
X	EP 0 058 047 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 18 August 1982  see the whole document ---	1,2,8, 15-18, 30, 33-35, 56,60
X	EP 0 034 474 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 26 August 1981  see the whole document ---	1,2,8, 17,18, 30, 33-35, 56,60

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/FR 96/00432

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 94, no. 4, 23 February 1972, WASHINGTON DC, US, pages 1316-1323, XP002006241 T.H. FIFE ET AL.: "Atypical deacylation of the acyl enzymes formed in the reaction of alpha-chymotrypsin with bis (4-nitrophenyl) carbonate and o-(4-nitrophenyl) carbonate" *page 1317, left-hand column, 1st paragraph the text*	1,2,6, 15,35,36
X	--- JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 3, PROVO, US, pages 915-6, XP002006242 J. ALTMAN ET AL.: "4(5)-Vinylimidazole by dehydrobromination of 1-triphenylmethyl-4-(2-bromoethyl) imidazole" *page 915, compound 8*	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, LONDON, GB, pages 43-51, XP002006243 A.R. BATTERSBY ET AL.: "Studies of enzyme-mediated reactions. Part 13. Stereochemical course of the formation of histamine by decarboxylation of (2S)-histidine with enzymes from Clostridium welchii and Lactobacillus 30a" *page 48, left-hand column, next to last paragraph*	1-3,15, 20,21, 35,36
X	--- RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS, vol. 89, no. 11, AMSTERDAM, NL, pages 1181-4, XP002006244 W. BLOEMHOFF ET AL.: "An improved synthesis of 4-imidazoleethanol" *page 1182, compound III*	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	--- JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 71, no. 12, 24 December 1949, WASHINGTON DC, US, pages 3942-4, XP002006245 C.F. HUEBNER ET AL.: "Studies of imidazole compounds. IV. Derivatives of 4-ethylimidazole" *compounds IIIa and IIIb*	1,2,9, 15,20, 21,35,36
	--- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. 1 Application No

PCT/FR 96/00432

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 7, 30 March 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 8121h, F. SCHNEIDER: "Relation between structure, pK value, and catalytic properties of imidazole derivatives and histidyl peptides" XP002006247 *abstract, in particular column 8122, 10th line * &amp; Z. PHYSIOL. CHEM., vol. 334, pages 26-43, -----</p>	<p>1,2,11, 15,20, 21.35,36</p>



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 96/00432

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-60  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
please see annex!
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

please see annex.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-60

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

The present application pertains to:

- a) imidazole derivatives (claims 1-27 and 35-53), their use in the manufacture of drugs and the drugs containing them (claims 28-34 and 54-60);
- b) in vivo demonstration of the effect of these derivatives on H<sub>3</sub> histamine receptors as indicated by the variations in the level of telemethylhistamine (claim 61), and
- c) in vivo demonstration of the effect of these derivatives on H<sub>3</sub> histamine receptors as indicated by plasmic extravasation induced in the peripheral organs of the rat (claims 62-64).

Neither the search nor the international search report can be considered complete (see PCT Search Guidelines, III, 2.1 and 3.7) in view of the exceedingly large number of claims and their extremely great breadth, giving rise to numerous inconsistencies (independent claim 1, for example, stipulates the presence of a chain A, whereas "dependent" claims 2, 21 and 36 encompass the case where chain A is not present) and in view of the large number of known imidazole derivatives covered by the claims, notably where there is a modulating action on the H<sub>3</sub> histamine receptors.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 96/00432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
WO-A-9314070	22-07-93	FR-A- 2686084	16-07-93
		CA-A- 2105867	11-07-93
		EP-A- 0597088	18-05-94
		JP-T- 6506003	07-07-94
WO-A-9506037	02-03-95	AU-B- 7823894	21-03-95
		NL-A- 9302045	16-03-95
WO-A-9312107	24-06-93	AT-T- 140223	15-07-96
		AU-B- 665604	11-01-96
		AU-B- 3275893	19-07-93
		CA-A- 2126086	24-06-93
		DE-D- 69212164	14-08-96
		EP-A- 0619818	19-10-94
		JP-B- 7121938	25-12-95
		JP-T- 6511252	15-12-94
		NZ-A- 246434	27-02-96
		ZA-A- 9209785	21-06-93
WO-A-9312108	24-06-93	AT-T- 141269	15-08-96
		AU-B- 671092	15-08-96
		AU-B- 3277393	19-07-93
		CA-A- 2129679	24-06-93
		EP-A- 0618913	12-10-94
		JP-B- 7121939	25-12-95
		JP-T- 6511009	08-12-94
		NZ-A- 246441	27-02-96
		US-A- 5463074	31-10-95
		ZA-A- 9209788	22-06-93
EP-A-194984	17-09-86	LU-A- 85747	04-08-86
		AU-B- 597239	31-05-90
		AU-B- 5269686	31-07-86
		CA-A- 1273942	11-09-90
		JP-A- 61176571	08-08-86
		US-A- 4738979	19-04-88
EP-A-58047	18-08-82	GB-A- 2092569	18-08-82
		AT-T- 10192	15-11-84
		AU-B- 552322	29-05-86

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 96/00432

Patent document  
cited in search reportPublication  
datePatent family  
members (1)Publication  
date

EP-A-58047

AU-B-	8014482	12-08-82
CA-A-	1176259	16-10-84
JP-C-	1635140	20-01-92
JP-B-	2061458	20-12-90
JP-A-	57149273	14-09-82
SU-A-	1162372	15-06-85
US-A-	4514412	30-04-85
US-E-	RE32400	14-04-87

EP-A-34474

26-08-81

GB-A-	2069481	26-08-81
AT-T-	4709	15-10-83
AT-T-	2322	15-02-83
AU-B-	528275	21-04-83
AU-B-	6716381	20-08-81
AU-B-	537028	31-05-84
AU-B-	6716481	20-08-81
CA-A-	1160238	10-01-84
CA-A-	1167454	15-05-84
EP-A-	0034473	26-08-81
JP-C-	1626344	28-11-91
JP-B-	2049308	29-10-90
JP-A-	56128768	08-10-81
JP-C-	1592848	14-12-90
JP-B-	2015538	12-04-90
JP-A-	56128767	08-10-81
SU-A-	1074404	15-02-84
US-A-	4333947	08-06-82
US-A-	4568686	04-02-86
US-A-	4684659	04-08-87

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 96/00432

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D233/64 C07D409/12 C07D401/12 C07D405/12 C07D411/12  
C07D413/12 A61K31/415 G01N33/567

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 93 14070 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 22 Juillet 1993 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-27, 30, 33-60
X	WO 95 06037 A (VRIJE UNIVERSITEIT (AMSTERDAM)) 2 Mars 1995 voir le document en entier ---	1-60
X	WO 93 12107 A (SCHERING CORPORATION) 24 Juin 1993 voir le document en entier ---	1-60
X	WO 93 12108 A (SCHERING CORPORATION) 24 Juin 1993 voir le document en entier ---	1-60
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \* A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \* E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \* L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \* O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autres moyens
- \* P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\* T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\* X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\* Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\* Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 Juin 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05.09.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tlx 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ALLARD, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar. Internationale No

PCT/FR 96/00432

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 15, 14 Octobre 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 91426e, W. SCHUNACK ET AL.: "Structure-activity relationship of histamine analogs. 4. Ethers and esters of 4-(2-hydroxyethyl)imidazole and esters of 4-imidazolepropionic acid" page 456; XP002006246 voir abrégé & ARCH. PHARM., vol. 307, no. 7, WEINHEIM, DE. pages 517-23.	1,2,6, 15,30, 33-36, 56,60
X	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 3, WASHINGTON DC, US, pages 341-3, XP002006240 J.L. KELLEY ET AL.: "Inhibition of histidine decarboxylase by imidazole derivatives" voir le document en entier	1,2,8, 11,15, 16,20, 21,30, 35,36, 56,60
X	EP 0 194 984 A (CONTINENTAL PHARMA, INC.) 17 Septembre 1986  voir le document en entier	1,2,8, 15,30, 31, 33-35, 56,60
X	EP 0 058 047 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 18 Août 1982  voir le document en entier	1,2,8, 15-18, 30, 33-35, 56,60
X	EP 0 034 474 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 26 Août 1981  voir le document en entier	1,2,8, 17,18, 30, 33-35, 56,60

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demander internationale No

PCT/FR 96/00432

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 94, no. 4, 23 Février 1972, WASHINGTON DC, US, pages 1316-1323, XP002006241 T.H. FIFE ET AL.: "Atypical deacylation of the acyl enzymes formed in the reaction of alpha-chymotrypsin with bis (4-nitrophenyl) carbonate and o-(4-nitrophenyl) carbonate" * page 1317, colonne de gauche, premier paragraphe du texte *	1,2,6, 15,35,36
X	--- JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 3, PROVO, US, pages 915-6, XP002006242 J. ALTMAN ET AL.: "4(5)-Vinylimidazole by dehydrobromination of 1-triphenylmethyl-4-(2-bromoethyl) imidazole" * page 915, composé 8 *	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	--- JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, LONDON, GB, pages 43-51, XP002006243 A.R. BATTERSBY ET AL.: "Studies of enzyme-mediated reactions. Part 13. Stereochemical course of the formation of histamine by decarboxylation of (2S)-histidine with enzymes from Clostridium welchii and Lactobacillus 30a" * page 48, colonne de gauche, avant-dernier paragraphe *	1-3,15, 20,21, 35,36
X	--- RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS, vol. 89, no. 11, AMSTERDAM, NL, pages 1181-4, XP002006244 W. BLOEMHOFF ET AL.: "An improved synthesis of 4-imidazoleethanol" * page 1182, composé III *	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	--- JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 71, no. 12, 24 Décembre 1949, WASHINGTON DC, US, pages 3942-4, XP002006245 C.F. HUEBNER ET AL.: "Studies of imidazole compounds. IV. Derivatives of 4-ethylimidazole" * composés IIIa et IIIb *	1,2,9, 15,20, 21,35,36
	--- -/--	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 96/00432

## C.(note) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 7,  30 Mars 1964  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 8121h,  F. SCHNEIDER: "Relation between  structure, pK value, and catalytic  properties of imidazole derivatives and  histidyl peptides"  XP002006247  * abrégé, en particulier colonne 8122,  10ème ligne *  &amp; Z. PHYSIOL. CHEM.,  vol. 334,  pages 26-43.</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1,2,11,  15,20,  21,35,36</p>



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR96/00432

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 1-60  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir annexe s.v.p.!
3. ☐ Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

Voir annexe s.v.p.!

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

1-60

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR PCT/ISA/210

\* Ni la recherche ni le rapport de recherche international ne peuvent être considérés comme exhaustifs (voir Directives concernant la recherche selon le PCT, III 2.1 et 3.7), eu égard au nombre excessivement élevé de revendications et à leur étendue extrêmement large, ainsi qu'au nombreuses incohérences dans leur rédaction (la revendication indépendante 1 impose par exemple la présence d'une chaîne A, alors que les revendications "dépendantes" 2, 21 et 36 englobent le cas où la chaîne A est absente) d'une part, et au nombre élevé de dérivés d'imidazole connus, ayant notamment une activité modulatrice des récepteurs d'histamine H<sub>3</sub>, couverts par les revendications d'autre part.

La présente demande concerne:

- a) des dérivés d'imidazole (revendications 1-27 et 35-53), leur utilisation pour la fabrication de médicaments et les médicaments les comprenant (revendications 28-34 et 54-60),
- b) la mise en évidence *in vivo* de l'effet de ces dérivés sur les récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine par mesure des variations du taux de télé-méthylhistamine (revendication 61), et
- c) la mise en évidence *in vivo* de l'effet de ces dérivés sur les récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine par mesure de l'extravasation plasmatique induite dans les organes périphérique du rat (revendications 62-64).

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 96/00432

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets		Date de publication
WO-A-9314070	22-07-93	FR-A-	2686084	16-07-93
		CA-A-	2105867	11-07-93
		EP-A-	0597088	18-05-94
		JP-T-	6506003	07-07-94
-----				
WO-A-9506037	02-03-95	AU-B-	7823894	21-03-95
		NL-A-	9302045	16-03-95
-----				
WO-A-9312107	24-06-93	AT-T-	140223	15-07-96
		AU-B-	665604	11-01-96
		AU-B-	3275893	19-07-93
		CA-A-	2126086	24-06-93
		DE-D-	69212164	14-08-96
		EP-A-	0619818	19-10-94
		JP-B-	7121938	25-12-95
		JP-T-	6511252	15-12-94
		NZ-A-	246434	27-02-96
		ZA-A-	9209785	21-06-93
-----				
WO-A-9312108	24-06-93	AT-T-	141269	15-08-96
		AU-B-	671092	15-08-96
		AU-B-	3277393	19-07-93
		CA-A-	2129679	24-06-93
		EP-A-	0618913	12-10-94
		JP-B-	7121939	25-12-95
		JP-T-	6511009	08-12-94
		NZ-A-	246441	27-02-96
		US-A-	5463074	31-10-95
		ZA-A-	9209788	22-06-93
-----				
EP-A-194984	17-09-86	LU-A-	85747	04-08-86
		AU-B-	597239	31-05-90
		AU-B-	5269686	31-07-86
		CA-A-	1273942	11-09-90
		JP-A-	61176571	08-08-86
		US-A-	4738979	19-04-88
-----				
EP-A-58047	18-08-82	GB-A-	2092569	18-08-82
		AT-T-	10192	15-11-84
		AU-B-	552322	29-05-86

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Deman. internationale No  
PCT/FR 96/00432

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-58047		AU-B- 8014482	12-08-82
		CA-A- 1176259	16-10-84
		JP-C- 1635140	20-01-92
		JP-B- 2061458	20-12-90
		JP-A- 57149273	14-09-82
		SU-A- 1162372	15-06-85
		US-A- 4514412	30-04-85
		US-E- RE32400	14-04-87
-----			
EP-A-34474	26-08-81	GB-A- 2069481	26-08-81
		AT-T- 4709	15-10-83
		AT-T- 2322	15-02-83
		AU-B- 528275	21-04-83
		AU-B- 6716381	20-08-81
		AU-B- 537028	31-05-84
		AU-B- 6716481	20-08-81
		CA-A- 1160238	10-01-84
		CA-A- 1167454	15-05-84
		EP-A- 0034473	26-08-81
		JP-C- 1626344	28-11-91
		JP-B- 2049308	29-10-90
		JP-A- 56128768	08-10-81
		JP-C- 1592848	14-12-90
		JP-B- 2015538	12-04-90
		JP-A- 56128767	08-10-81
		SU-A- 1074404	15-02-84
		US-A- 4333947	08-06-82
		US-A- 4568686	04-02-86
		US-A- 4684659	04-08-87
-----			